

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019373

International filing date: 24 December 2004 (24.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-427424
Filing date: 24 December 2003 (24.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 24 February 2005 (24.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

04.01.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 2 4 日
Date of Application:

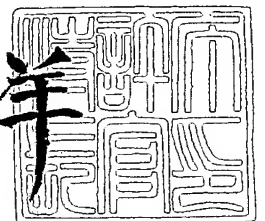
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 2 7 4 2 4
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 4 2 7 4 2 4]

出 願 人 大 山 秀 樹
Applicant(s):

2 0 0 5 年 2 月 1 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 P046513
【提出日】 平成15年12月24日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/12
A61K 31/16
【発明者】
【住所又は居所】 宮城県仙台市泉区南光台 5 - 2 9 - 1 7 - 3
【氏名】 大山 秀樹
【特許出願人】
【住所又は居所】 宮城県仙台市泉区南光台 5 - 2 9 - 1 7 - 3
【氏名又は名称】 大山 秀樹
【代理人】
【識別番号】 100105647
【弁理士】
【氏名又は名称】 小栗 昌平
【電話番号】 03-5561-3990
【選任した代理人】
【識別番号】 100105474
【弁理士】
【氏名又は名称】 本多 弘徳
【電話番号】 03-5561-3990
【選任した代理人】
【識別番号】 100108589
【弁理士】
【氏名又は名称】 市川 利光
【電話番号】 03-5561-3990
【選任した代理人】
【識別番号】 100115107
【弁理士】
【氏名又は名称】 高松 猛
【電話番号】 03-5561-3990
【選任した代理人】
【識別番号】 100090343
【弁理士】
【氏名又は名称】 栗宇 百合子
【電話番号】 03-5561-3990
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 013930
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミドを有効成分とする脳血管障害慢性期の重度失語症に対する治療剤。

【請求項 2】

2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミドを有効成分とする薬剤を脳血管障害慢性期の重度失語症を有する患者に有効量を投与することによる脳血管障害慢性期の重度失語症を治療する方法。

【請求項 3】

脳血管障害慢性期の重度失語症として診断され、3年以上の言語リハビリテーション期間を経過しても症状の改善が見込めない患者を対象に、2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミドを有効成分とする薬剤を 9～24 g/日を2ヶ月以上の長期投与を行うことによる重度失語症の治療方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】脳血管障害慢性期の重度失語症に対する治療剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド（一般名：ピラセタム）を有効成分とする脳血管障害慢性期の重度失語症に対する治療に有用な医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

失語症とは、脳損傷の結果生じる後天的言語機能の障害である（非特許文献1参照）。すなわち成長と共に一旦形成された言語機能（口頭言語と書字言語）が、何らかの原因で大脳半球の一定の領域（言語野）に形成された病巣による大脳の損傷により障害された状態をいう。失語症の原因となる疾患としては脳腫瘍、頭部外傷、脳血管障害などがある。これらの疾病による大脳損傷が軽度かつ一過性であれば失語症も軽度であるが、病巣が大きい言語野の中心にかかっている場合は重症な失語症を残し、病巣が広いほど重症化し回復も不良である（非特許文献2参照）。

【0003】

失語症の回復は通常発症後3ヶ月までが著明で、その後緩やかな改善が続き、発症1年後にプラトーに達し、症状は固定する（非特許文献2参照）。しかし、全失語のような重度失語症では、機能的言語の回復は望めない（非特許文献3参照）。

【0004】

失語症に対する治療は言語治療（言語リハビリテーション）のみであり、失語症患者の症状に応じて幾種類かの方法で実施されている。薬物療法については比較的古くから鎮静剤（sodium amytal, meprobamate）、血管拡張剤（prisco1）等が試みられているが、治療効果の再現性がなく、現在は全く使用されていない。また、最近では高圧酸素療法が試みられたが全く効果は認められなかった（非特許文献3参照）。これらのことから、わが国においては現在のところ薬物療法としての治療法はなく、失語症治療薬として承認された薬剤はない。

【0005】

失語症に対する唯一の治療法である言語リハビリテーションにおいても適応には限界があり、重症失語症、特に全失語の患者や既に一定期間系統的な言語リハビリテーションを受けて効果がプラトーに達している患者は治療の対象から除外されている（非特許文献3参照）。このように治療対象から除外された患者には適切な治療方法が皆無の状態であることから、本疾患の治療及び介護が大きな社会問題としてとりあげられている。このような状況下で、本疾患に対し有効な薬剤を見出すべく様々な薬剤が検討されてきたが、臨床上有用と判断されるものは見出されていない。

【0006】

一方、式（I）の化合物は、一般名：ピラセタム（販売名：ミオカーム）と称し、動揺病、運動過多、緊張亢進、てんかん等の疾患に対し有効性を示すことが知られているが（特許文献1および2）、該疾患は上記の如き失語症の疾患と何ら関連性を有するものではない。また、CNS Drugs 1998:9 Suppl. 1:41-49においては、急性の虚血患者についてピラセタムを12時間以内に12g静脈投与した後、12g/日で4週間、さらに4.8g/日で8週間経口投与した患者の言語障害改善について調査しているが、本発明のような失語症を発症して3年以上経ち、各種治療を施しても回復が見込めなかった脳血管障害慢性期の重度失語症に対する臨床上的治療効果は知られていない。

【0007】

【非特許文献1】臨床失語症学，医学書院，2001，p2，

【非特許文献2】臨床失語症学ハンドブック，医学書院，2000，p78，p74，

【非特許文献3】失語症の言語治療，医学書院，2000，p18，p48，p

8 0,

【特許文献 1】 特公昭 4 2 - 1 9 0 9 3 号

【特許文献 2】 米国特許 3, 4 5 9, 7 3 8 号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 8】

従って、本発明は、脳血管障害後遺症としての重度失語症を治療する医薬を提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 9】

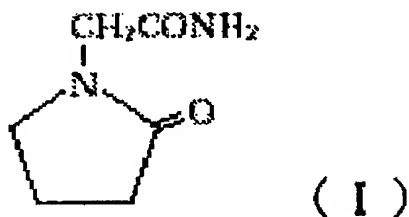
本発明者は、脳血管障害慢性期の重度失語症に対し十分な有効性を示す薬剤を見出すべく精鋭検討した結果、従来では全く考えられていなかった化合物（I）が脳血管障害慢性期の重度失語症の優れた治療効果が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0 0 1 0】

即ち、本発明は、下記式（I）で表される 2-オキシ-1-ピロリジンアセトアミド（一般名：ピラセタム）を有効成分とする脳血管障害慢性期の重度失語症に対する治療剤に関するものである。

【0 0 1 1】

【化 1】



【0 0 1 2】

更に、ピラセタムを有効成分とする薬剤を脳血管障害慢性期の重度失語症を有する患者に有効量を投与することによる脳血管障害慢性期の重度失語症を治療する方法に関するものである。

【0 0 1 3】

また、脳血管障害慢性期の重度失語症として診断され、3年以上の言語リハビリテーション期間を経過しても症状の改善が見込めない患者を対象に、ピラセタムを有効成分とする薬剤を通常の 2～3 倍量にあたる 9～24 g/日を投与し、2ヶ月以上の長期投与を行うことによる失語症の治療方法に関するものである。

【発明の効果】

【0 0 1 4】

本発明のきっかけとなった脳血管障害慢性期の失語症に対する治療は、言語療法のみであり、患者本人、またそれを介護する家族、さらに言語療法士の苦しみといらだちは言葉で尽くせないものがあった。このような画期的な化合物の存在すら世の中では信じられていなかった。ピラセタムはこの状況を劇的に改善し本人やその家族に希望をもたらし、しかも安全で副作用がないものである。

従って、式（I）で示される化合物は脳血管障害慢性期の重度失語症に対する治療剤として優れたものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0 0 1 5】

以下に本発明を詳細に説明する。

式（I）の化合物は、例えば、特公昭 4 2 - 1 9 0 9 3 号（米国特許 3, 4 5 9, 7 3 8 号）公報に記載された方法で製造することができる。また、式（I）の化合物を有効成分として含有するミオカーム？内服液は、大鵬薬品工業（株）から入手できる。

【0016】

中でも、重度失語症として診断され、3年以上の言語リハビリテーション期間を経過しても症状の改善が見込めない患者については、式(I)で示される化合物を通常の2~3倍量にあたる9~24g/日を投与し、2ヶ月以上の長期投与を行うことにより好ましい失語症の治療効果を期待することができる。

【0017】

本発明において「脳血管障害」とは脳の血管の器質的もしくは機能的異常により神経症状をもたらす病態の総称を示す(内科診断検査アクセス, 日本医事新報社, 1989)。脳血管障害は、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作(TIA)に大別される。脳梗塞は虚血による脳組織の壊死(軟化)で、脳動脈の粥状硬化による脳血栓症と頭蓋外からの塞栓子による脳塞栓症とがある。出血には脳実質内への脳出血とくも膜下腔へのくも膜下出血がある。神経症状が発症後24時間以内に消失するものを一過性脳虚血発作と呼ぶが、いずれの病態も本発明に含まれる。また、「脳血管障害慢性期」とは、上述の脳血管障害発症後、意識障害などの神経症状が改善し、血圧などの全身状態が安定した時期のことを言う。脳血管障害慢性期の診断は、例えば問診などによる神経学的診察や血圧測定等の理学的検査により診断される。

【0018】

本発明において、重度失語症とは、Goodglassらの重症度分類で重症とされる症例(The assessment of aphasia and related disorders, 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1983)のことを言う。また、失語症の古典的分類基本8タイプ(失語症言語治療の基礎, 診断と治療社, 2003, p37-52)にあてはめた場合は、全失語の症例、またはBroca失語あるいはWernicke失語に分類される症例で重度のものが該当する。重度失語症の診断は、例えば標準失語症検査やWAB失語症検査、失語症スクリーニングのための簡易テスト(bedside aphasia examination 本村, 1992)等により診断される。

【0019】

式(I)で示される化合物の投与方法は経口、非経口投与のいずれでもよい。

【0020】

式(I)で示される化合物の投与剤型としては錠剤、カプセル剤、散在、顆粒剤、注射剤等を上げることができる。これらの剤型は、通常の賦形剤、崩壊剤、安定化剤、滑沢剤および結合剤等の添加物と共に公知の製剤技術によって製造することができる。経口用固型製剤を調製する場合は、有効成分に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。経口液状製剤を調製する場合には、有効成分に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により、内服液剤、シロップ剤等を製造することができる。注射剤を調製する場合には、有効成分にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により、皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。直腸坐剤を調製する場合には、有効成分に賦形剤、さらに必要に応じて界面活性剤等を加えた後、常法により坐剤を製造することができる。軟膏剤、例えばペースト、クリーム及びゲルの形態に調製する際には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が使用できる。貼付剤を製造する場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルムあるいは発泡体シート等が適当である。

【0021】

式(I)で示される化合物の投与量は、患者の症状、年齢、体重、症状の程度に応じて

適宜増減してもよい。経口投与の場合、一般的に成人一人一日当たり 9 g から 24 g の範囲の投与量でよく、好ましくは 12 g から 18 g の範囲であり、これを 1 回又は数回に分けて投与する。

【0022】

また、非経口投与の場合の投与量は、成人一人一日あたり 9 g から 24 g の範囲でよく、好ましくは 12 g から 18 g の量を静脈内注入または点滴静脈内注入するのが適当である。

【0023】

本発明の失語症治療薬は通常知られた方法によって製剤化が可能であるが、例として、本発明の実験で使用された化合物を用いた処方例を次に示す。

【0024】

本発明の失語症治療薬は他の薬剤と組み合わせて用いることによって、各種疾病の予防および治療に相加的効果または相乗的効果が期待できる。このような薬剤としては、例えば脳循環代謝改善剤（例えば、ケタス、セロクラール、サーミオン）等を挙げることができる。

【0025】

なお、式 (I) で示される化合物について、急性毒性を検討したところ、安全性の高い化合物であることが確認されている。さらに外国での治療報告では小脳変性症の歩行失調に対して 60 g/day 投与を行い、安全性に問題はなかったとの報告がある (Movement Disorder 2003, 18, 457~459 参照)。

【0026】**[製剤例]**

次に製剤処方例を下記に示す。

製剤例 1 錠剤

ピラセタム	1200mg
トウモロコシデンプン	50mg
微結晶セルロース	50mg
ハイドロキシプロピルセルロース	15mg
乳糖	47mg
タルク	2mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
エチルセルロース	30mg
不飽和グリセリド	2mg
二酸化チタン	2mg

上記配合割合で、常法に従い、1錠当たり 1400mg の錠剤を調製した。

【0027】**製剤例 2 顆粒剤**

ピラセタム	1600mg
乳糖	540mg
トウモロコシデンプン	100mg
ハイドロキシプロピルセルロース	50mg
タルク	10mg

上記配合割合で、常法に従い、1包当たり 2300mg の顆粒剤を調製した。

【0028】**製剤例 3 カプセル剤**

ピラセタム	400mg
乳糖	30mg
トウモロコシデンプン	50mg
微結晶セルロース	10mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

上記配合割合で、常法に従い、1カプセル当たり493mgのカプセル剤を調製した。

【0029】

製剤例4 注射剤

ピラセタム 3000mg

塩化ナトリウム 3.5mg

注射用蒸留水適量

(1アンプル当たり15ml)

上記配合割合で、常法に従い、注射剤を調製した。

【0030】

製剤例5 内服液剤

ピラセタム 1200mg

パラヒドロキシ安息香酸エチル 5mg

パラヒドロキシ安息香酸ブチル 5mg

香料適量

着色料適量

精製水適量

上記配合割合で、常法に従い、シロップ剤を調製した。

【実施例】

【0031】

以下に実施例を用いて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定するものではない。

【0032】

【試験例1】 脳血管障害慢性期の失語症に対する治療効果

脳血管障害慢性期の患者(発症より3年~9年8ヶ月を経過)で、四肢麻痺は明らかでなく主な症状が失語症であり、運動性失語症が前景である患者4名に、患者またはその家族から同意を得た後、ミオカーム内服液を9ml(ピラセタムとして3g)~12ml(ピラセタムとして4g)×3/dayより投与開始し、漸増減し約4週で9ml(ピラセタムとして3g)~15ml(ピラセタムとして5g)×3/dayを維持量とし、その後更に4週間投与した。ほとんどの症例で抗痙攣剤と脳循環代謝改善剤を服用していたが、失語症については全く症状の改善を認めず無効であった。

【0033】

失語症の臨床症状は、至適投与量決定後4週ごとを観察日として失語症の程度を患者との会話、家族からの聞き取りで下記の5段階で評価した(Goodglassらの重症度分類、臨床失語症学ハンドブック、医学書院、2000、p82参照)。

1. 自発言語なし
2. 意味不明だが声を出すようになった
3. 片言でもなんとか聞き取れる単語がある
4. ゆっくりだが話せるようになった。
5. 日常のコミュニケーションにそれほど不自由がなくなった。

【0034】

また、全般改善度は投与開始日と比較して12週後の失語症の改善度を下記の6段階で評価した。

- 1、著名改善(3段階以上の改善)
- 2、中等度改善(2段階以上の改善)
- 3、軽度改善(1段階以上の改善)
- 4、不変
- 5、悪化
- 6、判定不能

【0035】

その他、投与開始前後で血液生化学検査や聞き取り調査を行い、副作用の発現について

検討した。

【0036】

【表1】

表1 脳血管障害慢性期の失語症に対するミオカームの治療効果

実施例	性	年齢	発症から投与 開始までの期間	Goodglassらの重症度分類		全般改善度
				投与前	投与後	
1	男	83	3年4ヶ月	1	4	著名改善
2	男	70	8年5ヶ月	1	2	軽度改善
3	男	69	4年7ヶ月	1	3	中等度改善
4	男	59	9年8ヶ月	1	2	軽度改善

【0037】

上表から明らかな如く、下記の治療効果が認められた。

(1) 全実施例4例中、中等度改善以上が50%及び軽度改善以上が100%という高い治療効果が認められた。

(2) また臨床検査成績からも全症例で安全性に問題はなかった。

【0038】

【実施例1】

右利きの83歳男性。約4年前、言語障害で発症。開眼し明らかな麻痺は存在せず従命動作も認められたが、発語のみが混乱し理解不能であった。MRI（磁気共鳴画像）にて左Broca領域に不規則な高信号域を認め不整脈があり脳塞栓として保存的に治療した。言語障害のみを残し自宅退院した。他院で経過観察中であったが、約2年後、言語障害の悪化と記憶障害が出現、左後側頭葉に新たな脳梗塞の再発を認め入院した。このときは明らかな麻痺は無く従命動作もあったが、会話は混乱しかろうじて意味が想像できる程度であった。ADL（日常生活動作）は自立しているが、発語は無く問いかけに対してうなづくのみであった。

【0039】

ミオカーム投与開始前のMRI画像では、左前頭葉、側頭葉、後頭葉の広汎な脳梗塞を認めた（図1）。

【0040】

発症後約3年4ヶ月目よりミオカーム内服液（販売元：大鵬薬品工業）の投与を9ml（ピラセタムとして3g）×3/dayで開始し、2週間目には“大分良いです”と発語が聴かれるようになった。投与後約3ヶ月目には“全く日常会話に不自由しなくなった”と自ら伝えることが出来るようになった。

【0041】

【実施例2】

右利きの70歳男性。約9年前、言語障害と右半身麻痺で発症。開眼し従命動作もあるが、完全に近い右半身麻痺を認めた。発語は全く認められなかった。CT（コンピュータX線断層撮影）にて左被殻出血を認め、緊急に開頭血腫除去術を行った。発症より約3ヶ月後、右不全片麻痺及び失語症のリハビリテーションを開始したが6年経ても全く発語は無く、軽度うつ状態であった。

【0042】

ミオカーム投与開始前のCT画像では、左被殻出血術後の状態であり、左前頭葉皮質の萎縮を認めた（図2）。

【0043】

発症後8年5ヶ月目よりミオカーム内服液（販売元：大鵬薬品工業）の投与を9ml（ピラセタムとして3g）×3/dayで開始した。投与後2週間後には少し話せるようになり、2ヶ月目には笑顔も見られ服薬の継続に対しても、「服薬を継続しますか」の問いに対して「ハイ」等簡単な単語なら発することができるようになった。

【0044】

【実施例3】

右利きの69歳男性。約5年前、脳塞栓症（失語症）にて発症。明らかな麻痺は認めなかったが、言語障害は著名で“あ～、う～”の発語のみであった。MRIでは左前頭側頭葉の陳旧性の脳塞栓巣を認めた。

【0045】

ミオカーム投与開始前のMRI画像では、左側頭葉、前頭葉、後頭葉の広汎な脳塞栓症の後の状態であり、脳は皮質、灰白質ともに融解し、神経細胞及び神経線維の脱落が明らかであった（図3）。

【0046】

発症後4年7ヶ月目よりミオカーム内服液（販売元：大鵬薬品工業）の投与を36ml（ピラセタムとして12g）/dayで開始し、漸増し45ml（ピラセタムとして15g）/dayで維持量とし、3ヶ月間投与した。投与2週目には名前も言えるほどに改善し、体の動きもよくなった。1ヵ月目には人の名前も言えるようになり、3ヶ月目には発言する語彙も豊富になった。

【0047】

【実施例4】

右利きの59歳男性。約10年前、TIA（一過性脳虚血発作）にて発症。一度、入院保存的加療にてADL自立し自宅退院したが、2年前に脳梗塞を再発し、言語障害を呈した。この時も明らかな麻痺は無く、従命動作もあり言語障害も軽度で、保存的な治療にてADL自立し自宅退院した。

【0048】

言語障害発症時のMRAでは左内頸動脈の高度狭窄を示した他、MRI画像では多発性の脳梗塞巣と左前頭、側頭、後頭の広汎で中程度の脳萎縮を認めた（図4）。

【0049】

その後、言語障害が進行し、1年前からは“あ～、う～”のみの発語となった。

【0050】

ミオカーム投与開始前のMRI画像では、左大脳半球の萎縮が高度に進行していた（図5）。

【0051】

発症後9年8ヶ月目よりミオカーム内服液（販売元：大鵬薬品工業）の投与を27ml（ピラセタムとして9g）/dayから開始した。漸増し45ml（ピラセタムとして15g）/dayを維持量とした。この頃より表情が明るくなり、車の乗り降りも自力で出来るようになったが、発語はまだであった。投与後3ヶ月目には混乱した言語が出るようになり、簡単な“痛い”又は服薬の継続の可否に対する問いかけに“はい”等の単語も出るようになった。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】図1は、実施例1の患者の治療開始前安静時覚醒状態における側頭平面の核磁気共鳴（MRI）断層写真である。

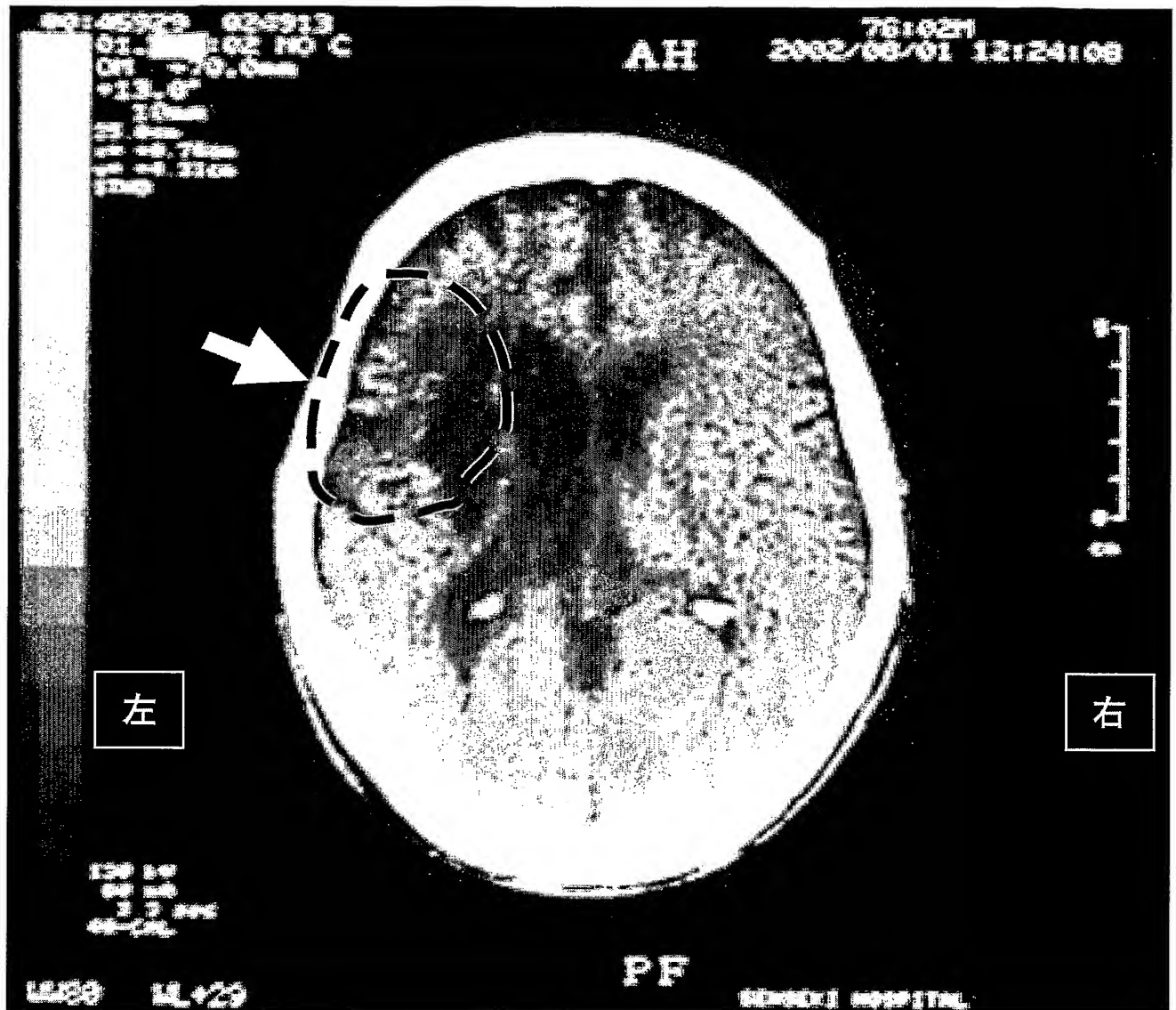
【図2】図2は、実施例2の患者の治療開始前安静時覚醒状態における側頭平面のコンピュータX線断層写真である。

【図3】図3は、実施例3の患者の治療開始前安静時覚醒状態における側頭平面のMRI断層写真である。

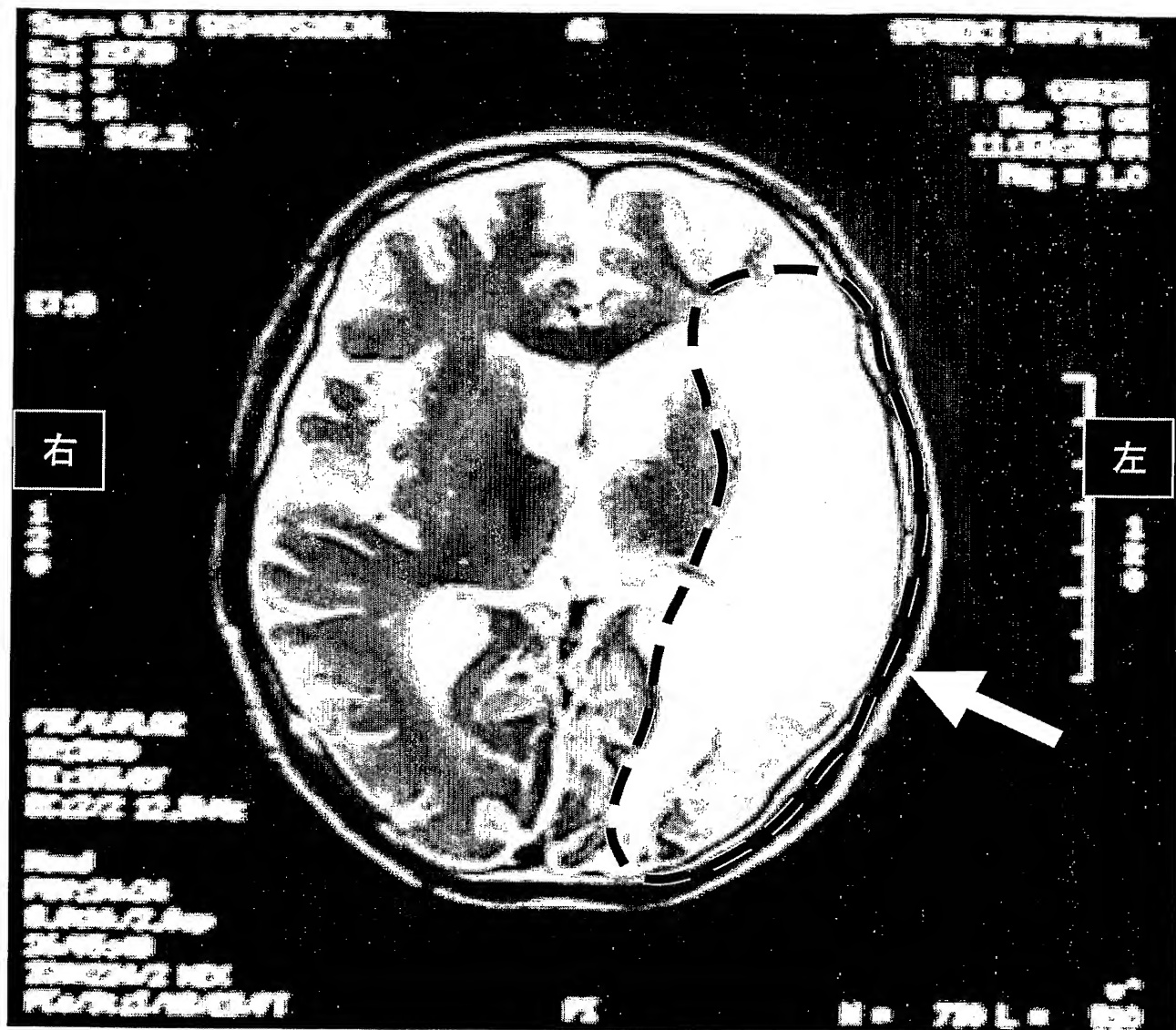
【図4】図4は、実施例4の患者の言語障害発症時安静時覚醒状態における側頭平面のMRI断層写真である。

【図5】図5は、実施例4の患者の治療開始前安静時覚醒状態における側頭平面のMRI断層写真である。

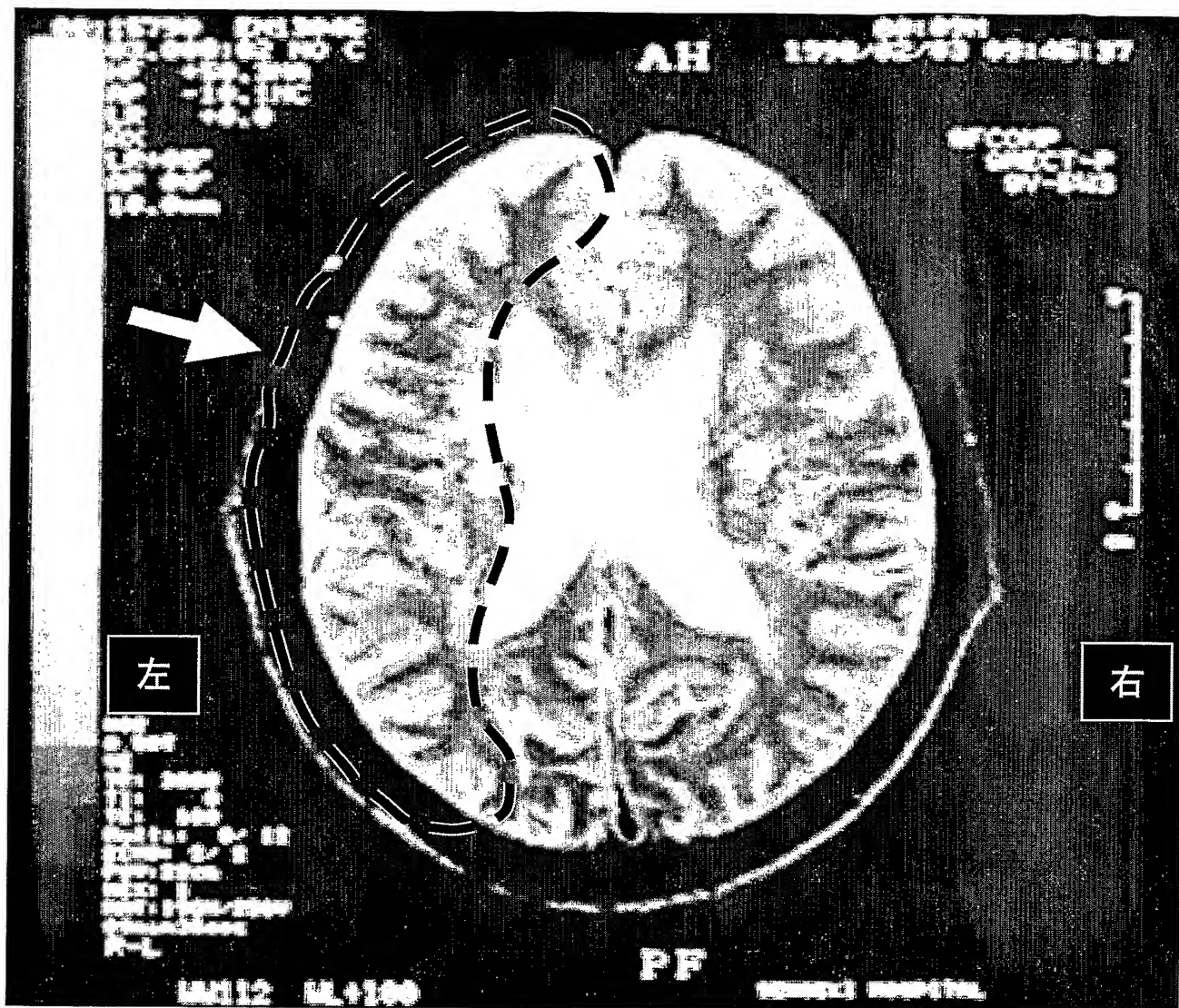
【図 2】



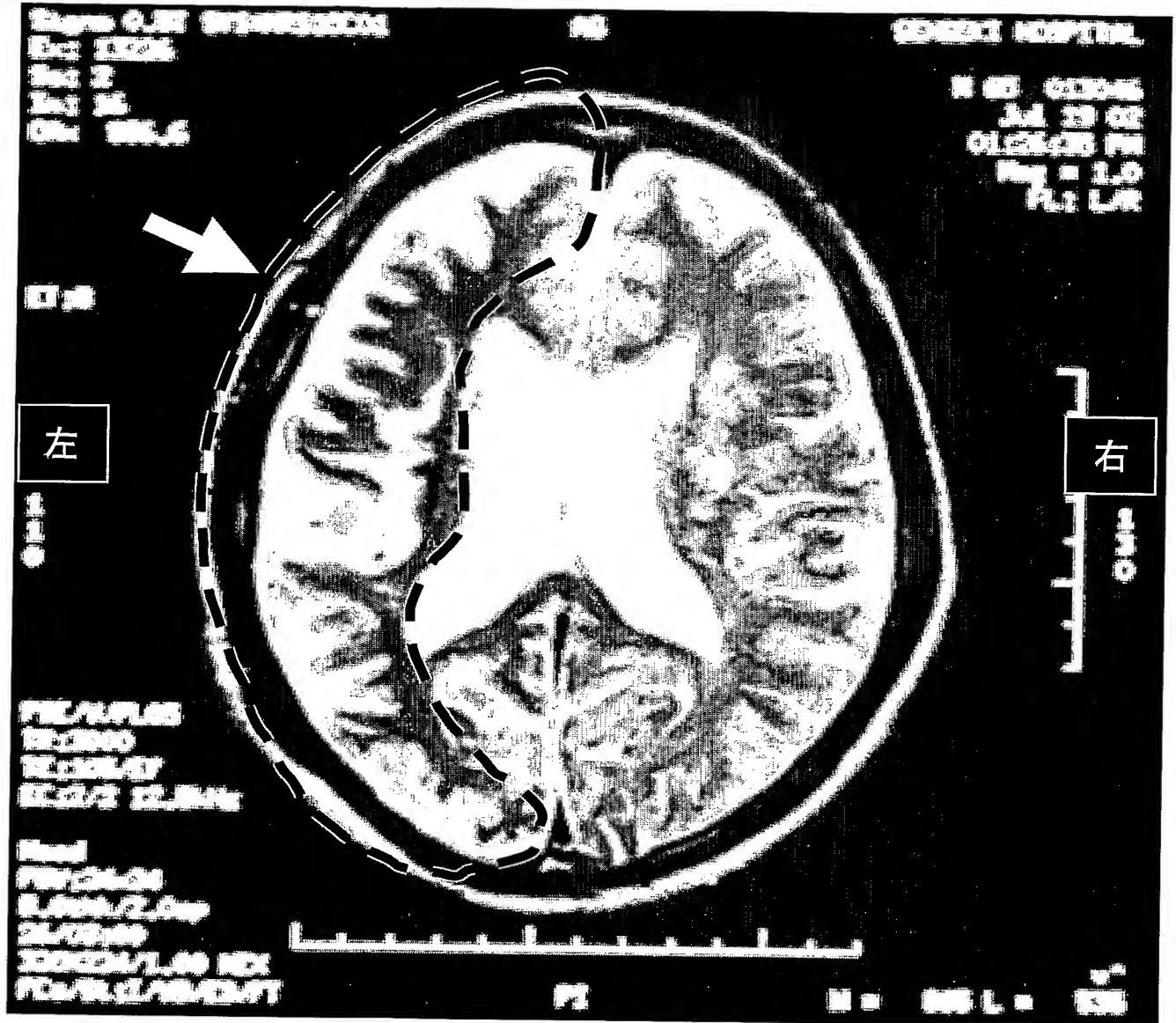
【図 3】



【図4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 脳血管障害後遺症としての重度失語症を治療する優れた医薬を提供するものである。

【解決手段】 2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミドを有効成分とする脳血管障害慢性期の重度失語症に対する治療剤または治療方法に関する。

【選択図】 なし。

特願 2 0 0 3 - 4 2 7 4 2 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 3 4 7 2 0 4 9]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 2 月 2 4 日

[変更理由]

新規登録

住 所

宮城県仙台市泉区南光台 5 - 2 9 - 1 7 - 3

氏 名

大山 秀樹